

W kierunku lepiej zaplanowanej nieselektywności: rola receptorów 5-HT₇ w działaniu leku przeciwpsychotycznego II generacji – lurasidone

Towards better non-selectivity: the role of 5-HT₇ receptors in therapeutic efficacy of a second-generation antipsychotic – lurasidone

Przemysław Bieńkowski¹, Dominika Dudek², Jerzy Samochowiec³

¹ Zakład Farmakologii IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. P. Bieńkowski

² Zakład Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM
Kierownik: prof. dr hab. med. D. Dudek

³ Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. med. J. Samochowiec

Summary

Effectiveness of currently available antipsychotic medications is far from satisfactory with many patients showing incomplete therapeutic response even after many trials with different antipsychotic drugs. Hence, there is an ongoing interest in searching for pharmacological mechanisms, which could potentiate therapeutic response to antipsychotic drugs and/or reduce its typical side effects. The primary aim of this mini-review is to summarize available evidence supporting the role of serotonin receptors, especially 5-HT₇ receptors, in therapeutic effects of a second-generation antipsychotic drug, lurasidone.

Słowa kluczowe: lurasidon, schizofrenia, depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, receptory serotoninowe, receptory 5-HT₇

Key words: lurasidone, schizophrenia, bipolar depression, serotonin receptors, 5-HT₇ receptors

Wstęp

Reakcja na stosowane obecnie leki przeciwpsychotyczne jest daleka od zadowalającej – u wielu pacjentów występuje opóźniona lub niekompletna reakcja na leczenie nawet po wielu próbach stosowania różnych leków podawanych w odpowiednich

dawkach [1, 2]. W związku z powyższym środowiska przemysłowe i akademickie są wciąż zainteresowane poszukiwaniem mechanizmów farmakologicznych, które mogłyby zwiększyć skuteczność leków przeciwpsychotycznych i/lub ograniczyć ich typowe działania niepożądane, w tym zaburzenia metaboliczne, wydłużenie odstępu QTc, zaburzenia poznawcze i ruchowe [3-5].

Podstawowym celem niniejszego przeglądu literatury jest podsumowanie dostępnych danych potwierdzających rolę receptorów serotoninowych 5-HT₇ w kontekście działań terapeutycznych nowych leków przeciwpsychotycznych, ze szczególnym uwzględnieniem niedawno zarejestrowanego w niektórych krajach leku przeciwpsychotycznego drugiej generacji – lurazydonu. W ograniczonej objętościowo pracy przeglądowej autorzy skoncentrowali się na ocenie lurazydonu, ponieważ lek ten został niedawno zarejestrowany do leczenia schizofrenii i depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i można oczekiwać jego szerokiego stosowania u wielu pacjentów psychiatrycznych.

Receptory serotoninowe 5-HT₇ w układzie nerwowym

Receptory serotoninowe 5-HT₇ występują w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. W mózgu wykrywa się je głównie w korze czołowej, wzgórzu, podwzgórzu i hipokampie [6, 7]. Dystrybucja receptorów 5-HT₇ w ośrodkowym układzie nerwowym wskazuje na ich rolę w regulacji procesów poznawczych, nastroju, bólu, rytmów okołodobowych oraz snu [8, 9]. Zgodnie z powyższym, zarówno inaktywacja genu dla receptora 5-HT₇, jak i farmakologiczna blokada tego receptora wywoływała efekty „przeciwdepresyjne” w zwierzęcych modelach objawów depresji [9, 10].

Lokalizacja receptorów 5-HT₇ oraz ich funkcja fizjologiczna skłoniły kilka grup badawczych do opracowania cząsteczek wykazujących wysokie powinowactwo do receptora 5-HT₇, przeznaczonych do leczenia różnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym między innymi schizofrenii, zaburzeń poznawczych i depresji. Niedawne odkrycia, że wykazujący wyraźne efekty przeciwdepresyjne lek przeciwpsychotyczny II generacji, amisulpryd, poza blokadą receptorów dopaminowych D₂ posiada duże powinowactwo do receptorów 5-HT₇ [11], stanowiły dodatkowe wsparcie dla koncepcji sugerujących, że antagoniści receptorów 5-HT₇ i D₂, np. lurazydon, mogą oferować dodatkowe korzyści w terapii schizofrenii i zaburzeń afektywnych [12].

Podstawowe właściwości farmakologiczne lurazydonu

Lurazydon (dawniej znany jako SM-13496) jest pochodną azapironu wykazującą właściwości przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne potwierdzone w modelach przedklinicznych oraz w randomizowanych badaniach klinicznych [5, 13]. Badania prowadzone w warunkach *in vitro* wykazały, że lurazydon wiąże się silnie z receptorami dopaminowymi D₂, 5-HT_{2A}, 5-HT₇, 5-HT_{1A}, a także z receptorami adrenergicznymi alfa_{2C}. Powinowactwo do kilku innych receptorów dopaminowych, serotoninowych i noradrenergicznych określono jako słabe, natomiast powinowactwo do receptorów histaminowych H₁ i cholinergicznych receptorów muskarynowych było pomijalne.

Testy czynnościowe in vitro wykazały, że lek ten ma właściwości antagonisty receptorów dopaminowych D₂ i serotoninowych – 5-HT_{2A} i 5-HT₇, jak też jest częściowym agonistą receptora serotoninowego 5-HT_{1A} [12-14].

Badania przeprowadzone w modelach zwierzęcych nakierowanych na potwierdzenie skuteczności przeciwpsychotycznej wykazały, że lurazydon może wykazywać silne i zależne od dawki działania „przeciwpsychotyczne” – obserwacja ta jest zgodna z wysokim powinowactwem tego leku do receptorów dopaminowych D₂ [14-15]. Zgodnie z powinowactwem do receptorów serotoninowych, lurazydon wykazuje działania przypominające przeciwdepresyjne i przeciwłękowe w zwierzęcych modelach objawów lęku i depresji. Zgodnie z wysokim powinowactwem leku do receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5-HT₇, lurazydon wykazywał jedynie słabe działania pozapiramidowe w zwierzęcych modelach zaburzeń pozapiramidowych [14-15].

Działania lurazydonu w zwierzęcych modelach objawów depresji: możliwy udział receptorów 5-HT₇

Niskie dawki lurazydonu wykazują działania przypominające przeciwdepresyjne w klasycznym teście stosowanym do prognozowania skuteczności przeciwdepresyjnej leków psychotropowych, tj. w teście wymuszonego pływania (test Porsolta) u szczurów [15]. U myszy lurazydon zmniejszał bezruch, czyli wykazywał działania przypominające przeciwdepresyjne, zarówno w teście zawieszenia za ogon (ang. tail suspension test), jak i w teście wymuszonego pływania [16]. Rolę receptorów 5-HT₇ w działaniach lurazydonu przypominających działanie przeciwdepresyjne w modelach zwierzęcych oceniano w eksperymentach prowadzonych na myszach pozbawionych drogą manipulacji genetycznych funkcjonalnych receptorów 5-HT₇. Działanie lurazydonu przypominające działanie przeciwdepresyjne wymagało obecności funkcjonalnych receptorów 5-HT₇, ponieważ nie obserwowano go u myszy pozbawionych genu dla receptora 5-HT₇ [16].

Zgodnie z powyższymi obserwacjami dostępne są liczne doniesienia potwierdzające, że antagoniści receptora 5-HT₇ mogą wykazywać działania przypominające działanie przeciwdepresyjne w zwierzęcych modelach wykorzystywanych do prognozowania skuteczności przeciwdepresyjnej nowych leków. Związki działające jako antagoniści receptora 5-HT₇ wykazywały pożądaną aktywność „przeciwdepresyjną” w teście wymuszonego pływania (test Porsolta), jak również w teście zawieszenia za ogon [10, 17]. Zgodnie z tym inaktywacja genu dla receptora 5-HT₇ u myszy prowadzi do uzyskania fenotypu przypominającego efekt „przeciwdepresyjny”, tzn. do zredukowania bezruchu w sytuacji trudnej [9].

Małe, nieskuteczne dawki antagonistów receptora 5-HT₇ oraz dobrze poznanych leków przeciwdepresyjnych indukowały synergistyczne działanie „przeciwdepresyjne” we wspomnianych wyżej modelach zwierzęcych. Na przykład jednoczesne podawanie podprogowych dawek citalopramu i antagonisty 5-HT₇, preparatu SB 269970, zmniejszało bezruch w teście zawieszenia za ogon u myszy [9, 18]. Co ciekawe, powyższe obserwacje behawioralne zostały poparte badaniami neurochemicznymi, w których wykazano, że mała, nieskuteczna dawka citalopramu oraz mała, nieskuteczna dawka

antagonisty 5-HT₇ wywoływały synergistyczne działania serotoninergetyczne – podwyższały stężenie zewnątrzkomórkowej serotoniny – w korze czołowej [18]. Ta synergistyczna interakcja nie jest uzależniona od właściwości farmakologicznych leku przeciwdepresyjnego. Nieskuteczne dawki dezypraminy, imipraminy i moklobemidu również wykazywały działania przypominające działanie przeciwdepresyjne, gdy leki te stosowano w skojarzeniu z małą dawką antagonisty receptora 5-HT₇ w modelach zwierzęcych [10].

Dostępne są pewne pośrednie dowody kliniczne potwierdzające rolę receptorów 5-HT₇ w działaniach przeciwdepresyjnych skutecznych klinicznie leków psychotropowych. Lek przeciwpsychotyczny II generacji, amisulpryd, wykazuje aktywność przeciwdepresyjną, zarówno gdy stosowany jest w monoterapii, jak i w celu potencjalizacji reakcji na leki z klasy SSRI [19, 20]. Niedawno pojawiły się doniesienia, że amisulpryd jest silnym antagonistą receptora 5-HT₇ oraz że jego właściwości „przeciwdepresyjne” obserwowane w modelach zwierzęcych są zależne od obecności funkcjonalnych receptorów 5-HT₇. Podobnie jak w przypadku lurazydonu, amisulpryd nie jest aktywny – nie skraca bezruchu – u myszy pozbawionych funkcjonalnych receptorów 5-HT₇ (5-HT₇^{-/-}) w mózgu [11].

Nie należy pomijać możliwej roli innych receptorów serotoninowych (np. 5-HT_{1A}) w działaniach przeciwdepresyjnych lurazydonu. Sugerowano wręcz, że interakcje pomiędzy receptorami 5-HT₇ i 5-HT_{1A} mogą mieć kluczowe znaczenie dla działań przeciwdepresyjnych nowo opracowywanych leków [2, 21]. Warto zauważyć, że nowy, multimodalny lek przeciwdepresyjny, wortioksetyna, jest silnym antagonistą receptorów 5-HT₇ i agonistą receptorów 5-HT_{1A}. Choć lurazydon i wortioksetyna należą do różnych klas leków psychotropowych, to jednak posiadają one co najmniej dwa wspólne, ważne mechanizmy farmakologiczne, co do których uważa się, że są bezpośrednio związane z ich profilem terapeutycznym [1, 2, 22, 23].

Podsumowując, badania przedkliniczne wydają się potwierdzać rolę receptorów 5-HT₇ w działaniach przeciwdepresyjnych lurazydonu. Zablockowanie receptorów 5-HT₇ może stanowić neurobiologiczny substrat skuteczności przeciwdepresyjnej lurazydonu – zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi i normotymicznymi [2, 10, 17, 24].

Wpływ lurazydonu na uczenie się i pamięć w modelach zwierzęcych: rola receptorów 5-HT₇

Dysfunkcje poznawcze są jednym z głównych objawów różnych zaburzeń psychicznych, w tym depresji i schizofrenii [24-26]. Uważa się, że deficyty poznawcze w schizofrenii i depresji są spowodowane głównie zaburzeniami w korze przedczołowej. W związku z tym obserwuje się rosnące zainteresowanie rozwojem leków psychotropowych, które – oprócz wykazywania podstawowych właściwości przeciwdepresyjnych lub przeciwpsychotycznych – mogłyby odwracać niedoczynność kory przedczołowej i jej poznawcze korelaty [27, 28].

Lurazydon badano w wielu zwierzęcych modelach uczenia się i pamięci. Lek ten wykazuje unikatowy profil w teście biernego unikania u szczurów – dobrze znanym

modelu zwierzęcym opartym na pawłowowskim warunkowaniu awersyjnym. W serii eksperymentów opisanych przez Ishiyamę i wsp. [29] olanzapina, kłozapina, kwetiapina, risperidon i aripiprazol hamowały reakcję warunkową biernego unikania, gdy były podawane jako jedyne leki przed sesją warunkowania, podczas której wstrząsy elektryczne kojarzono z określonym środowiskiem eksperymentalnym. Lurazydon był jedynym badanym lekiem przeciwpsychotycznym, który nie hamował nabywania reakcji biernego unikania środowiska kojarzonego ze wstrząsami elektrycznymi. Ponadto odwracał deficyty poznawcze indukowane przez antagonistę receptora NMDA, dizocylinę (substancja znana jako MK-801) [29]. To ostatnie działanie było naśladowane przez kłozapinę, risperidon i kwetiapinę, lecz nie przez haloperidol, olanzapinę i aripiprazol. MK-801 to substancja psychozomimetyczna, co do której uważa się, że wywołuje stany behawioralne i poznawcze przypominające schizofrenię. Warto zauważyć, że w badaniu przeprowadzonym przez Ishiyamę i wsp. [29] lurazydon wykazywał taką samą skuteczność w odwracaniu deficytów poznawczych wywołanych przez MK-801, niezależnie od tego, czy lek podawano przed sesją warunkowania, czy też po jej zakończeniu. Ta ostatnia obserwacja może wskazywać na to, że lurazydon nie tylko zapobiega indukowanym przez MK-801 zaburzeniom poznawczym, ale również poprawia pamięć już zakłóconą przez ten środek psychozomimetyczny.

Horisawa i wsp. [30] oceniali mechanizmy receptorowe uczestniczące w indukowanym lurazydonem odwracaniu zaburzeń pamięci po podaniu MK-801. Lurazydon odwracał indukowane przez MK-801 zaburzenia warunkowania pawłowowskiego w teście biernego unikania oraz zaburzenia uczenia się w labiryncie wodnym Morrisa – szeroko stosowanym modelu pamięci przestrzennej. Autorzy podają, że selektywni antagoniści receptorów 5-HT₇ (SB-656104-A) i 5-HT_{1A} (WAY-100635) naśladowują działanie lurazydonu na zaburzenia pamięci indukowane przez MK-801 w teście biernego unikania. Tylko antagonistą receptora 5-HT₇, SB-656104-A, naśladował działanie lurazydonu w modelu pamięci przestrzennej. Powyższe obserwacje sugerują, że interakcja farmakologiczna z receptorami 5-HT₇, a do pewnego stopnia także z receptorami 5-HT_{1A}, może być związana z korzystnymi działaniami lurazydonu zaobserwowanymi w zwierzęcych modelach deficytów poznawczych wywołanych antagonistą receptora NMDA o właściwościach psychozomimetycznych [30].

Fencyklidyna (PCP) to inny antagonistą NMDA o właściwościach psychozomimetycznych u zwierząt i ludzi. Długotrwałe podawanie PCP prowadzi do różnorodnych zaburzeń pamięci i deficytów emocjonalnych podobnych do objawów poznawczych i negatywnych schizofrenii. Szczególnie interesujące są głębokie i długotrwałe zaburzenia pamięci roboczej wywołane długotrwałym wcześniejszym podawaniem PCP [25, 31]. Lurazydon odwracał deficyty pamięci roboczej indukowane przez przewlekłe podawanie PCP w teście rozpoznawania nowych przedmiotów u szczura. Działania lurazydonu były naśladowane przez antagonistę receptora 5-HT₇, SB 269970, który także w sposób zależny od dawki odwracał deficyty w rozpoznawaniu przedmiotów indukowane przez PCP. Podprogowa dawka antagonisty 5-HT₇, podawana w skojarzeniu z podprogową dawką lurazydonu, odwracała wywoływane przez PCP zaburzenia funkcji poznawczych. Zgodnie z powyższymi obserwacjami zdolność lurazydonu do odwracania indukowanych przez PCP zaburzeń pamięci roboczej była blokowana

przez względnie selektywnego agonistę receptorów 5-HT₇, związek AS-19. Zgodnie z koncepcją łączącą prokognitywne działanie lurazydonu z receptorami 5-HT₇, podobne wyniki uzyskano dla innego leku przeciwpsychotycznego II generacji o wysokim powinowactwie do receptorów 5-HT₇ – amisulprydu [31]. Należy wspomnieć, że receptory 5-HT₇ mogą też odgrywać rolę w prokognitywnych działaniach wortioksetyny – leku przeciwdepresyjnego silnie blokującego receptor 5-HT₇ [23].

Korzystny wpływ lurazydonu na zaburzenia funkcji poznawczych udokumentowano także u małp. W badaniu oceniającym funkcje wykonawcze u marmozet halo-peridol, olanzapina i risperidon pogarszały normalną sprawność zwierząt. Lurazydon w sposób zależny od dawki zwiększał odsetek sukcesów w trudniejszej wersji testu wydobywania ukrytych przedmiotów [32].

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania lurazydonu

Schizofrenia

Schizofrenia jest przewlekłym, „inwalidyzującym” zaburzeniem psychicznym generującym wysokie koszty ekonomiczne i społeczne, tak dla pacjenta, jak i dla jego struktury społecznej. Chociaż naturalny przebieg choroby jest wysoce zmienny i trudny do przewidzenia, za pomocą dostępnych narzędzi klinicznych wielokrotnie wykazano, że znaczący odsetek pacjentów nie osiąga remisji funkcjonalnej nawet po wielu próbach stosowania różnych leków przeciwpsychotycznych II generacji [1, 22, 33].

Lurazydon jest stosunkowo nowym lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji, zarejestrowanym do leczenia schizofrenii (w USA i Europie) oraz do leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (w USA). Zalecany zakres dawek dobowych wynosi od 40 mg do 160 mg raz na dobę, podczas posiłku. Dawka początkowa wynosi 40 mg; zazwyczaj nie jest wymagane wstępne stopniowe zwiększanie dawek [13, 34, 35]. Skuteczność lurazydonu w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii potwierdzono w kilku randomizowanych, kontrolowanych badaniach (przegląd piśmiennictwa [3, 22]). Dostępne dane sugerują, że lurazydon jest dobrze tolerowany. Zgodnie z niskim powinowactwem tego leku do receptorów histaminowych H₁ oraz do receptorów muskarynowych, lurazydon indukował jedynie minimalny przyrost masy ciała i wykazywał korzystny profil metaboliczny. W przeprowadzonych badaniach klinicznych zazwyczaj nie obserwowano klinicznie istotnych zmian stężenia lipidów, glukozy ani skorygowanego odstepu QT (QTc). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były senność, akatyzja, nudności i parkinsonizm polekowy. Należy jednak podkreślić, że ryzyko wystąpienia objawów parkinsonowskich u pacjentów leczonych lurazydonem było niskie [1, 22, 33].

Harvey i wsp. [28] oceniali wpływ lurazydonu na funkcje poznawcze u pacjentów ze schizofrenią rekrutowanych do 6-tygodniowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i randomizowanych do jednej z grup otrzymujących odpowiednio lurazydon (80–160 mg), kwetiapinę XR (200–600 mg) lub placebo. Zdolności poznawcze oceniano za pomocą komputerowego zestawu testów poznawczych Cog-State. W populacji pacjentów spełniających kryteria oceny lurazydon w dawce 160 mg

przewyższał zarówno placebo, jak i kwetiapinę pod względem złożonego wyniku oceny neurokognitywnej, natomiast nie odnotowano różnic między lurazydonem w dawce 80 mg, kwetiapiną XR i placebo. Pacjenci spełniający z góry określone kryteria rozpoczęli udział w 6-miesięcznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, badaniu kontynuacyjnym, w którym oceniano lurazydon (w dawkach 40–160 mg) w porównaniu z kwetiapiną XR (w dawkach 200–800 mg). W badaniu kontynuacyjnym analiza pełnej próby wykazała istotnie lepszy wpływ na zdolności poznawcze w grupie leczonej lurazydonem niż w grupie leczonej kwetiapiną XR zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach [28]. Choć badanie przeprowadzone przez Harveya i wsp. [28] wymaga potwierdzenia, to jednak jego wyniki w pewnym stopniu potwierdzają koncepcję łączącą unikatowy profil farmakologiczny lurazydonu z korzystnym wpływem na zaburzenia poznawcze typowe dla schizofrenii. Co interesujące, w przeprowadzonym niedawno badaniu przedklinicznym lurazydon był jedynym związkiem – spośród leków przeciwpsychotycznych II generacji podlegających ocenie (aripiprazol, kłozapina, lurazydon, olanzapina, sertindol) – który nie upośledzał interakcji społecznych i rozpoznawania osobnika tego samego gatunku w teście rozpoznawania społecznego [36]. Wydaje się, że pilnie potrzebne są dalsze badania, które pozwoliłyby ocenić wpływ lurazydonu na różne wymiary poznania społecznego u pacjentów ze schizofrenią.

Depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe jest innym przewlekłym, „inwalidyzującym” zaburzeniem psychicznym generującym wysokie koszty ekonomiczne i społeczne, tak dla pacjenta, jak i dla jego struktury społecznej. Przebieg zaburzeń dwubiegunowych jest bardzo zmienny. Wielu pacjentów doświadcza licznych epizodów manii i depresji, co prowadzi do zaburzeń samodzielnego funkcjonowania w społeczeństwie u ok. 1/3 pacjentów [12, 24]. Lurazydon został niedawno zarejestrowany przez amerykański Urząd ds. Leków i Żywności (FDA) do leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Lek może być w tym wskazaniu stosowany w monoterapii lub w kombinacji z pochodnymi kwasu walproinowego lub litem [12, 37].

Wyniki dwóch opublikowanych niedawno badań klinicznych wspierają wspomnianą wyżej rejestrację lurazydonu. Loebel i wsp. [38] ocenili skuteczność i bezpieczeństwo lurazydonu w monoterapii dużej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I w ramach randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego III fazy. Lurazydon podawany w monoterapii w dawkach 20–120 mg/d istotnie zmniejszał nasilenie objawów depresji mierzone za pomocą Skali Montgomery-Åsberg (MADRS) u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I. Ponadto u pacjentów otrzymujących lurazydon obserwowano istotną poprawę w zakresie objawów lęku w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Lek prowadził też do poprawy – postrzeganych subiektywnie – jakości życia i zaburzeń funkcjonowania. Autorzy określili ogólną tolerancję lurazydonu jako dobrą ze względu na fakt, że odsetki pacjentów przerywających leczenie były podobne dla dawek 20–60 mg/d, 80–120 mg/d i placebo (odpowiednio 6,6%, 5,9% i 6,5%). U osób leczonych lurazydonem zaobserwowano jedynie niewielkie zmiany masy ciała oraz

stężenia glukozy i lipidów. Do najczęstszych działań niepożądanych w grupach otrzymujących lurazydon należały nudności, bóle głowy, akatyzyja i senność.

W kolejnym badaniu Loebel i wsp. [39] oceniali skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lurazydonem, w terapii dodanej do litu lub walproinianów u pacjentów z zespołem depresyjnym w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I. W porównaniu z placebo podawanie lurazydonu przez 6 tyg. prowadziło do istotnego zmniejszenia nasilenia objawów depresji ocenianych za pomocą skali MADRS. Lurazydon zmniejszał również nasilenie objawów lęku oraz prowadził do poprawy w zakresie – postrzeganych subiektywnie – jakości życia i zaburzeń funkcjonowania. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych (odpowiednio 6% i 7,9% dla lurazydonu i placebo) były podobne do odsetków obserwowanych w badaniu, w którym lurazydon był stosowany w monoterapii [38], co sugeruje dobrą tolerancję leku stosowanego w kombinacji z litem lub pochodnymi kwasu walproinowego. Do najczęstszych działań niepożądanych w grupach otrzymujących lurazydon należały: nudności, senność, drżenie, akatyzyja i bezsenność. Tak jak w poprzednio omawianym badaniu, u osób leczonych tym lekiem zaobserwowano jedynie niewielkie zmiany masy ciała oraz stężenia glukozy i lipidów [39, 40].

Pośrednie wsparcie dla powyższych obserwacji stanowią opublikowane niedawno wyniki badania przeprowadzonego przez Nasrallaha i wsp. [40]. Autorzy ci przeanalizowali objawy depresji mierzone za pomocą skali MADRS w 4 podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo 6-tygodniowych badaniach rejestracyjnych nad zastosowaniem lurazydonu (40–160 mg/d) u dorosłych pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii. Analiza zebranych wcześniej danych wykazała, że lurazydon zmniejszał nasilenie objawów depresji w porównaniu z placebo. Co ważne, efekt przeciwdepresyjny lurazydonu u pacjentów ze schizofrenią nie zależał od wyjściowego natężenia objawów depresji (punktację w skali MADRS analizowano dla punktów odcięcia: > 12 pkt, > 14 pkt, > 16 pkt, > 18 pkt) [40].

Wnioski

Lurazydon jest relatywnie nowym lekiem przeciwpsychotycznym, z unikalnym profilem farmakologicznym obejmującym blokowanie receptorów dopaminowych $D_{2\alpha}$, serotoninowych $5-HT_{2A}$ i $5-HT_7$ oraz właściwości częściowego agonisty wobec receptorów serotoninowych $5-HT_{1A}$ [4, 41] – przy braku wyraźnego powinowactwa do receptorów histaminowych H_1 i cholinergicznych receptorów muskarynowych.

Coraz więcej wyników badań przedklinicznych wskazuje na kluczową rolę receptorów serotoninowych $5-HT_7$ w prokognitywnych i przeciwdepresyjnych działaniach leków psychotropowych, w tym nowego leku przeciwdepresyjnego – wortioksetyny oraz neuroleptyków II generacji – amisulprydu i lurazydonu [9, 11, 23, 30]. Wstępne wyniki badań rejestracyjnych nad skutecznością lurazydonu wydają się potwierdzać powyższe założenie, chociaż znaczenie innych receptorów serotoninowych dla klinicznych właściwości leku nie może być zupełnie pomijane [2, 12, 38].

Mimo że lurazydon wydaje się interesującym, nowym narzędziem w terapii schizofrenii oraz depresji w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I, niezbędne jest

wykonanie znacznie większej liczby badań eksperymentalnych i klinicznych, zanim powyższe wnioski będzie można uznać za udowodnione.

Piśmiennictwo

1. Citrome L. *Lurasidone for schizophrenia: a brief review of a new second-generation antipsychotic*. Clin. Schizophr. Rel. Psychoses 2011; 4: 251–257.
2. Meltzer HY, Massey BW. *The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs*. Curr. Opin. Pharmacol. 2011; 11: 59–67.
3. Samalin L, Garnier M, Llorca PM. *Clinical potential of lurasidone in the management of schizophrenia*. Ther. Clin. Risk Manag. 2011; 7: 239–250.
4. George M, Amrutheshwar R, Rajkumar RP, Kattimani S, Dkhar SA. *Newer antipsychotics and upcoming molecules for schizophrenia*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2013; 69: 1497–1509.
5. Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS. i wsp. *Asenapine, blonanserine, iloperidone, lurasidone and sertindole: distinctive clinical characteristics of 5 novel atypical antipsychotics*. Clin. Neuropharmacol. 2013; 36: 223–238.
6. Matthys A, Haegeman G, Van Craenenbroeck K, Vanhoenacker P. *Role of the 5-HT₇ receptor in the central nervous system: from current status to future perspectives*. Mol. Neurobiol. 2011; 43: 228–253.
7. Gellynck E, Heyninck K, Andressen KW, Haegeman G, Levy FO, Vanhoenacker P. i wsp. *The serotonin 5-HT₇ receptors: two decades of research*. Exp. Brain Res. 2013; 230: 555–568.
8. Hedlund PB, Sutcliffe JG. *Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT₇ receptor research*. Trends Pharmacol. Sci. 2004; 25: 481–486.
9. Hedlund PB. *The 5-HT₇ receptor and disorders of the nervous system: an overview*. Psychopharmacology 2009; 206: 345–354.
10. Wesołowska A, Tatarczyńska E, Nikiforuk A, Chojnacka-Wójcik E. *Enhancement of the anti-immobility action of antidepressants by a selective 5-HT₇ receptor antagonist in the forced swimming test in mice*. Eur. J. Pharmacol. 2007; 555: 43–47.
11. Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL. *Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo*. Psychopharmacology 2009; 205: 119–128.
12. Woo YS, Wang HR, Bahk WM. *Lurasidone as a potential therapy for bipolar disorders*. Neuropsychiatry Dis. Treat. 2013; 9: 1521–1529.
13. Sumiyoshi T. *Antipsychotic treatments; focus on lurasidone*. Front. Pharmacol. 2013; 4: 102.
14. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R. i wsp. *Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine₇ (5-HT₇) and 5-HT_{1A} receptor activity*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010; 334: 171–181.
15. Kołaczowski M, Mierzejewski P, Bieńkowski P, Wesołowska A, Newman-Tancredi A. *Antipsychotic, antidepressant, and cognitive-impairment properties of antipsychotics: rat profile and implications for behavioral and psychological symptoms of dementia*. Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 2014; 387: 545–557.
16. Cates LN, Roberts AJ, Huitron-Resendiz S, Hedlund PB. *Effects of lurasidone in behavioral models of depression. Role of the 5-HT₇ receptor subtype*. Neuropharmacology 2013; 70: 211–217.

17. Wesolowska A, Nikiforuk A, Stachowicz K. *Potential anxiolytic and antidepressant effects of the selective 5-HT₇ receptor antagonist SB 269970 after intrahippocampal administration to rats.* Eur. J. Pharmacol. 2006; 553: 185–190.
18. Bonaventure P, Kelly L, Aluisio L, Shelton J, Lord B, Galici R. i wsp. *Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5-HT)₇ receptors enhances 5-HT transmission, antidepressant-like behavior, and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007; 321: 690–698.
19. Smeraldi E. *Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission: a double-blind, comparative study.* J. Affect. Disord. 1998; 48: 47–56.
20. Hardoy MC, Carta MG. *Strategy to accelerate or augment the antidepressant response and for an early onset of SSRI activity. Adjunctive amisulpride to fluvoxamine in major depressive disorder.* Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health 2010; 6: 1–3.
21. Naumenko VS, Popova NK, Lacivita E, Leopoldo M, Ponimaskin EG. *Interplay between serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in depressive disorders.* CNS Neurosci. Ther. 2014; 20: 582–590.
22. Citrome L. *Lurasidone in schizophrenia: new information about dosage and place in therapy.* Adv. Ther. 2012; 29: 815–825.
23. Alvarez E, Perez V, Artigas F. *Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder.* Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2014; 10: 1297–1307.
24. Chang T, Fava M. *The future of psychopharmacology of depression.* J. Clin. Psychiatry 2010; 71: 971–975.
25. Meltzer HY, Horiguchi M, Massey BW. *The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment.* Psychopharmacology 2011; 213: 289–305.
26. Loebel A, Cucchiari J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. *Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study.* Schizophr. Res. 2013; 147: 95–102.
27. Hamon M, Blier P. *Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatment.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2013; 45: 54–63.
28. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiari J, Maruff P, Loebel A. *Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension.* Eur. Neuropsychopharmacol. 2013; 23: 1373–1382.
29. Ishiyama T, Tokuda K, Ishibashi T, Ito A, Toma S, Ohno Y. *Lurasidone (SM-13496), a novel atypical antipsychotic drug, reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the rat passive-avoidance test.* Eur. J. Pharmacol. 2007; 572: 160–170.
30. Horisawa T, Ishibashi T, Nishikawa H, Enomoto T, Toma S, Ishiyama T. i wsp. *The effects of selective antagonists of serotonin 5-HT₇ and 5-HT_{1A} receptors on MK-801-induced impairment of learning and memory in the passive avoidance and Morris water maze tests in rats: mechanistic implications for the beneficial effects of the novel atypical antipsychotic lurasidone.* Behav. Brain Res. 2011; 220: 83–90.
31. Horiguchi M, Huang M, Meltzer HY. *The role of 5-hydroxytryptamine₇ receptors in the phencyclidine-induced novel object recognition deficit in rats.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 2011; 338: 605–614.
32. Murai T, Nakako T, Ikejiri M, Ishiyama T, Taiji M, Ikeda K. *Effects of lurasidone on executive function in common marmosets.* Behav. Brain Res. 2013; 246: 125–131.

33. Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J. i wsp. *Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study*. Am. J. Psychiatry 2011; 168: 957–967.
34. Yasui-Furukori N. *Update of the development of lurasidone as a treatment for patients with acute schizophrenia*. Drug Design Devel. Ther. 2012; 6: 107–115.
35. Citrome L, Weiden PJ, Correl CU, Cucchiaro J, Hsu J, Loebel A. *Effectiveness of lurasidone in schizophrenia or schizoaffective patients switched from other antipsychotics: a 6-month, open-label, extension study*. CNS Spectr. 2014; 19: 330–339.
36. Mierzejewski P, Nowak N, Głębińska A, Karas K, Kołaczkowski M, Bieńkowski P. *Lurasidone in contrast to other antipsychotics does not produce deficits in social exploration and social recognition in the rat*. Poster presented at the 29th CINP Congress of Neuropsychopharmacology, Vancouver, Canada, 2014.
37. Citrome L, Ketter TA, Cucchiaro J, Loebel A. *Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed*. J. Affect. Disord. 2013; 155: 20–27.
38. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K. i wsp. *Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Am. J. Psychiatry 2014; 171: 160–168.
39. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J. i wsp. *Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Am. J. Psychiatry 2014; 171: 169–177.
40. Nasrallah HA, Cucchiaro JB, Mao Y, Pikalov AA, Loebel AD. *Lurasidone for the treatment of depressive symptoms in schizophrenia: analysis of 4 pooled, 6-week, placebo-controlled studies*. CNS Spectr. 2014; 23: 1–8.
41. Hopkins CR. *ACS Chemical Neuroscience molecule spotlight on Latuda (Lurasidone; SM-13,496)*. ACS Chem. Neurosci. 2011; 2: 58–59.

Adres: Przemysław Bieńkowski
Zakład Farmakologii
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 18.01.2015
Zrecenzowano: 26.01.2015
Otrzymano po poprawie: 5.02.2015
Przyjęto do druku: 26.02.2015